

VU Research Portal

Brain atrophy in multiple sclerosis:

Popescu, V.

2015

document version

Publisher's PDF, also known as Version of record

[Link to publication in VU Research Portal](#)

citation for published version (APA)

Popescu, V. (2015). *Brain atrophy in multiple sclerosis: quantification, pathological substrate and clinical relevance*. [PhD-Thesis - Research and graduation internal, Vrije Universiteit Amsterdam].

General rights

Copyright and moral rights for the publications made accessible in the public portal are retained by the authors and/or other copyright owners and it is a condition of accessing publications that users recognise and abide by the legal requirements associated with these rights.

- Users may download and print one copy of any publication from the public portal for the purpose of private study or research.
- You may not further distribute the material or use it for any profit-making activity or commercial gain
- You may freely distribute the URL identifying the publication in the public portal ?

Take down policy

If you believe that this document breaches copyright please contact us providing details, and we will remove access to the work immediately and investigate your claim.

E-mail address:

vuresearchportal.ub@vu.nl

Nederlandse samenvatting

Dit proefschrift doelde op een beter begrip van MRI-zichtbare hersenatrofie, door de betrouwbaarheid van de meting te vergroten, en de klinische en pathologische validatie hiervan te bevorderen

Samenvatting

Hoofdstuk 2.1. Behalve de goud-standaard pre contrast T1-gewogen beelden, kunnen ook andere beeldtypes gebruikt worden voor betrouwbare hersenen atrofie metingen in MS?

Hoofdstuk 2.2. Hoe presteert FSL-BET in MS-patiënten vergeleken met een handgetekende goud-standaard, en hoe varieert de prestatie met de waarde van de belangrijkste parameter, "f", de fractionele intensiteit drempel? Wat is het effect van het toevoegen van de belangrijkste FSL-BET opties ("B"-bias veld correctie en nek plakken verwijderen, "R"-robuuste hersenen center schatting of "S" oog en oog-zenuw verwijderen) en van aanvullende pre-processing strategieën, namelijk van het verwijderen van de nek plakken, en intensiteit heterogeniteit correctie met de N3?

Hoofdstuk 2.3. Kan lesion-filling worden uitgevoerd met geregistreerde witte stof laesie maskers uit 2DT2-gewogen beelden in plaats van goud-standaard 3D laesie maskers? Verschilt de resulterende segmentatie binnen de laesie gebieden, in andere regio's, of beide?

Hoofdstuk 3. Wat is het pathologische substraat van corticale volume verlies, zoals gemeten met MRI in MS?

Hoofdstuk 4.1. Wat is de prognostische waarde voor 10-jaar evolutie in MS, van hersenatrofie, centrale atrofie en T2 laesie volumes, in een grote MS patiënt groep, met verschillende ziekte types, verschillende behandelingen (DMT) en klinische status op baseline?

Hoofdstuk 4.2. Geven de drie softwarepakketten (FSL, FreeSurfer en SPM) die meeste frequent worden gebruikt in de MS grijze stof atrofie literatuur, consistente resultaten van regionale grijze stofmetingen in een grote cohort van MS-patiënten met vergelijkbare ziekte duur?

Methodologische aspecten van de volumemeting van de hersenen

Hoofdstuk 2 richtte zich op verschillende methodologische problemen van een betrouwbare hersenen- en grijze stof segmentatie.

Hoofdstuk 2.1 richtte zich op de mogelijkheid om 2D-pseudoT1-gewogen beelden te gebruiken voor hersenatrofie studies, als de "echte" T1-gewogen beelden niet beschikbaar zijn. Deze beelden werden bewezen als een redelijke alternatief voor 2D-T1-beelden, voor zowel cross-sectionele metingen (met FSL-SIENAX) als longitudinale metingen (met FSL-SIENA). Dit heeft ook bijgedragen aan de studie in hoofdstuk 4.1, waar oudere datasets werden gebruikt waarin de T1-beelden waren niet consequent beschikbaar, evenals andere soortgelijke studies¹⁶⁵. Meer gedetailleerde metingen (grijze stof volumes of hersenen structuren volumes) kunnen niet op betrouwbare wijze worden uitgevoerd op pseudoT1 beelden, maar wel hersen volume en atrofie metingen.

Hoofdstuk 2. 2 leverde een combinatie van voorbewerking technieken en parameters en instellingen voor FSL-BET, die hebben geleid tot verbeterde hersenextractie in vergelijking met een handgetekende goud-standaard. Een enkele combinatie van parameters en instellingen gaf optimale resultaten op zestien verschillende scanprotocollen van verschillende scanners in MAGNIMS centra. Daardoor gelden onze resultaten waarschijnlijk ook buiten deze bestudeerde protocollen. Het feit dat andere studies dezelfde instellingen voor andere ziektes⁷⁷ hebben gebruikt, waar hersenen atrofie ook de hersenextractie belemmert, verwijst naar de toepasbaarheid van deze resultaten in andere ziektes, zoals Alzheimer. De betere hersenextractie met de parameters uit deze studie werd verder gebruikt in dit proefschrift in

hoofdstuk 2.3, hoofdstuk 3, hoofdstuk 4. 2, alsmede in andere studies in de literatuur^{140 166-171}. Omdat hersenextractie de eerste stap voor alle FSL structurele analyses is, zal de verbeterde hersenextractie ook leiden tot meer betrouwbare gedetailleerde metingen zoals grijze stof metingen. Een voortzetting studie wordt uitgevoerd op dit moment voor de variaties van de "g" verticale gradiënt van de parameter f, die zeer belangrijk wordt vooral in meer inhomogene scans, zoals vanuit 3T scanners.

Hoofdstuk 2.3 richtte zich op de mogelijkheid van het gebruik van reeds beschikbare 2D handmatige MS laesie-maskers voor "lesion-filling" op 3DT1 beelden. De grijze stof-segmentatie was vergelijkbaar tussen die verkregen met een handgetekend goud-standaard en als de laesie-maskers worden geregistreerd met de nearest-neighbor interpolatie. De segmentatie van diepe grijze stof structuren met FSL-FIRST bleek minder gevoelig dan de voxelwise partial-volume-estimate segmentatie methoden voor de aanwezigheid van witte stof laesies, mogelijk als gevolg van de lage laesie volumes van de patiënten in deze studie. Er worden ook twee methodes van lesion-filling werden vergeleken: LEAP en FSL_lesion-filling, en LEAP bleek efficiënter. LEAP is de lesion-filling methode die verder in de rest van dit proefschrift wordt gebruikt.

Pathologische validatie van grijze stof atrofie

Hoofdstuk 3 behandelt de pathologische validatie van grijze stof atrofie, door het histopathologisch substraat ervan te onderzoeken, in post mortem MS-patiënten met snelle post-mortem imaging en histopathologisch onderzoek. MRI studies vermoedden al, dat de atrofie van individuele neuronen en axonen mogelijk de pathologische substraat van grijze stof atrofie zijn, en we waren in staat om de neuronale dichtheid en grootte en axonale dichtheid aan te duiden als de beste histologische voorspellers van MRI-gemeten corticale volume. Een ander belangrijk resultaat uit deze studie was de variabiliteit tussen anatomische regio's, met name dat de relatie MRI-corticale volume-histologische parameters anders is per anatomische regio. Dit kan mogelijk gemaakt worden door verschillende rhytmes van corticale atrofie per regio in MS. De regionale verschillen van grijze stof atrofie worden verder onderzocht in een grote in-vivo cohort van MS-patiënten in hoofdstuk 4.2.

Klinische validatie van atrofie

Hoofdstuk 4.1 richtte zich op de prognostische lange termijn waarde voor klinische ontwikkeling van hersenatrofie, centrale hersenatrofie en witte stof laesie volumes in een grote MS patiënten groep met alle ziekte types. Zowel centrale atrofie als laesie volumes zijn voorspellend voor klinische ontwikkeling op lange termijn, hoewel ze een kleine deel voorstelt van de totale variantie in EDSS scores. Deze multicenter studie met lange follow-up duur van een zeer grote cohort van MS-patiënten met alle ziekte types suggereert dat meer specifieke maten (zoals centrale atrofie) een betere voorspellende waarde kunnen hebben dan hersenatrofie.

Grijze stof atrofie lijkt beter gecorreleerd te zijn met neuropsychologische testresultaten, dan met EDSS scores. Dit is een van de redenen waarom in het hoofdstuk 4.2, dat zich specifiek richt op regionale grijze stof volumes, de resultaten van de neuropsychologische tests werden gebruikt.

Hoofdstuk 4.2 onderzocht de consistentie van grijze stofatrofie metingen in een grote groep van vroege MS-patiënten met behulp van FSL, FreeSurfer en SPM. De consistentie van volume metingen was laag voor bepaalde breinstructuren die vaak in MS research worden gebruikt (amygdala, nucleus accumbens, hippocampus), met verschillen tussen software in de verspreiding en rangschikking van de patiënten, wat tot verschillende correlaties met cognitie leidde; de correlaties met andere klinische variabelen zul-

len waarschijnlijk ook verschillen. De consistentie van effectmaten was hoog voor vrijwel alle diep grijze stof structuren met alle drie software, verwijzend naar diepe grijze stof atrofie daadwerkelijk aanwezig te zijn in de vroege stadia van de ziekte. Voorzichtigheid is aangeraden in het bundelen van de resultaten van verschillende studies en bij de interpretatie van bestaande literatuur, sinds zelfs met hetzelfde acquisitieprotocol, de resulterende (sub) corticale volumes vertonen grote variabiliteit, afhankelijk van de gekozen analysemethode.

Conclusies

Hoofdstuk 2.1. Hersenatrofie in MS kan betrouwbaar worden gemeten met SIENA(X) op andere types beelden dan pre-contrast T1-gewogen beelden. De post-contrast T1-gewogen beelden, zijn de methode van keuze. Anders, pseudo-T1 beelden of T2-gewogen beelden kunnen ook gebruikt worden.

Hoofdstuk 2.2. In MS heeft de verwijdering van de nek plakken, een duidelijk positief effect op de hersenextractie. FSL-BET optie "B" met $f = 0.1$ na verwijdering van de nek plakken schijnt het beste te werken voor alle acquisitie protocollen.

Hoofdstuk 2.3. In MS levert lesion-filling met geregistreerde PDT2 laesie maskers, nauwkeurige grijze stof atrofie metingen. Zonder lesion-filling verschijnen de segmentatiefouten zowel binnen als buiten het laesiesgebied.

Hoofdstuk 3. In chronische MS zijn de neuronale en axonale pathologie de meest belangrijke pathologische substraten van MRI-gemeten corticale volume.

Hoofdstuk 4.1. In MS vroege hersenatrofie voorspelt de lange termijn evolutie van de ziekte, en atrofie en laesie volumes hebben een complementaire voorspellende waarde.

Hoofdstuk 4.2. Regionale grijze stof volumes in MS variëren aanzienlijk met de gebruikt meetsoftware, met name voor corticale regio's en in mindere mate voor de diepe grijze stof. Correlaties met cognitieve en klinische maten in MS moeten voorzichtig worden geïnterpreteerd.

Toekomstige richtingen

Deze proefschrift heeft toegevoegd aan ons begrip van hersen- en grijze stof atrofie in multiple sclerose, maar meerdere vragen blijven nog open.

Wij hebben kunnen vaststellen dat pseudo-T1 beelden gebruikt kunnen worden voor betrouwbare hersenatrofie metingen in retrospectieve studies. Vooral in multicenter studies, maar ook bij het bundelen van verschillende datasets voor grotere patiënten aantallen, is er een heleboel variatie in het acquisitie-protocol. 3DT1-gewogen beelden worden nu vaak geacquiereerd, maar de betrouwbaarheid van de metingen zou verbeterd worden door de standaardisering van de acquisitie-protocollen (beeld type, resolutie, contrast vloeistof gebruik enz.) en door 3D-FLAIR toe te voegen voor geautomatiseerde laesie detectie.

Als ook in dit proefschrift aangeduid, lesion-filling is een veelbelovende techniek, maar het kan zijn volledig potentieel niet bereiken omdat laesie-maskers zijn moeilijk te verkrijgen. Sommige grijze stof laesies zijn hyperintens op FLAIR beelden, en worden gemarkeerd als witte stof laesies door automatische laesie segmentatie methoden (zoals kn-TTP). Dus, tijdens het lesion-filling ook deze grijze stof laesies zullen gevuld worden met normal-appearing witte stof intensiteiten, en daardoor kunnen er problemen ontstaan voor de daaropvolgende metingen. Toekomstig onderzoek zou zich richten op geautomatiseerde segmentatie te gebruiken die ook de laesies volgens de anatomische locatie categoriseert, zodat grijze stof laesies niet "gevuld" zouden worden.

We hebben de invloed van MS onderzocht op de hersenextractie, maar in feite alle onderdelen van atrofie analyse kunnen gevoelig zijn voor pathologie, en meeste software worden ontwikkeld op beelden van gezonde proefpersonen. Verschillende studies hebben zich gericht op de invloed van MS laesies op registratie⁴⁰, segmentatie ^{37-39,93}, de invloed van atrofie op registratie¹⁷² en de invloed van gewijzigde grijze stof-witte stof contrast op corticale dikte¹⁷³. Toekomstig onderzoek moet al deze onderwerpen aanpakken en de gevolgen daarvan voor elke software die wordt gebruikt, en zou praktische oplossingen moeten bieden in samenwerking met de software-ontwikkelaars. Fysiologische variabiliteit, zoals uitdroging is momenteel buiten beschouwing gelaten, maar kan een belangrijke bron van variatie¹⁷⁴ voorstellen. Daarmee moet er rekening worden gehouden als atrofie ooit in de klinische praktijk zal worden gebruikt. Hetzelfde geldt voor pseudoatrofie of de inkrimping van het weefsel onder invloed van medicatie zoals steroïden of DMT^{175,176}. Toekomstig onderzoek moet al deze effecten kwantificeren voor een duidelijke onderscheiding van de echte ziekte effecten.

Onze resultaten wijzen op de rol van axonale dichtheid in grijze stof atrofie, maar grotendeels afhankelijk van de anatomische regio. Verder onderzoek op een grotere aantal patiënten moet verduidelijken of corticale atrofie heeft een verschillend tempo in de cortex, en ook de interacties tussen de verschillende cellulaire componenten verantwoordelijk voor grijze stof atrofie. Een andere belangrijke richting voor toekomstige pathologische studies is de diepe grijze stof, omdat deze structuren heel belangrijk zijn in MS.

We hebben een lange termijn prognostische waarde gevonden voor de klinische ontwikkeling van hersenatrofie, centrale atrofie en laesie volumes, hoewel de verklaarde variantie relatief laag was. Toekomstig onderzoek zou de invloed van regionale atrofie (kwabben, gyri) onderzoeken, die wellicht in de toekomst relevant zal zijn voor de "fine-tuning" van de behandeling.

Gevolgen van dit proefschrift

Hersenvolume en hersenatrofie worden vaak gebruikt als uitkomstmaat in klinische studies en trials zoals de REGARD, PRECISE, FREEDOMS, TEMSO¹⁷⁷ en dit proefschrift heeft hun waarde voor klinische voorspelling bevestigd zowel een aantal technische verbeteringen die gemakkelijk geïmplementeerd kunnen worden voor betrouwbaardere metingen. Er bestaan ook studies die meer gedetailleerde metingen voor klinische voorspelling gebruiken^{159 178-181}.

Met de huidige technische ontwikkelingen, op basis van dit proefschrift, voorzichtigheid wordt aangeraden bij het gebruik van meer gedetailleerde metingen (grijze stof, witte stof volumes en atrofie, diepe grijze stof en volumes van gyri), omdat kleine veranderingen in het voorbereiden (hersenextractie, methode van lesion-filling enz) een grote invloed kunnen hebben op regionale metingen. De gedetailleerde metingen en hun correlaties met klinische parameters zijn afhankelijk van de gebruikte software en leveren onvergelijkbare resultaten op.

Voor nu blijven de whole-brain maten een haalbare en betrouwbare oplossing; deze maten zijn klinisch en technologisch gevalideerd, en als ze nauwkeurigheid genoeg kunnen worden en als de effecten van hydratatie en pseudoatrofie in kaart gebracht zullen worden, zullen deze maten bijdragen aan betere klinische beslissingen voor MS patiënten.